

FACULTE DE MEDECINE PARIS - LARIBOISIERE SAINT-LOUIS

PARIS VII

Année 1972



N° 8 732 L

T H E S E

pour le

D O C T O R A T en M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

Nom, prénoms, date et lieu de naissance du Candidat

Sophie ASSIMOPOULOS née à Paris XIV° le 25 novembre 1944

Présentée et soutenue publiquement le

1972

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA THYROCALCITONINE ET DES
CELLULES "C" : LE SYNDROME D'HYPERCALCITONIE

Président : M. BRICAIRE, Professeur

Faculté de Médecine Lariboisière Saint - Louis

Année 1971

Dossier n° 8732 L

THESE

pour le Doctorat en Médecine (Diplôme d'Etat) par

Sophie ASSIMOPOULOS

née à Paris XIV° le 25 novembre 1944

Contribution à l'étude de la thyrocalcitonine et des
cellules "C" : le syndrome d'hypercalcitonie

32 rue Paul de Koch
Paris XIX°

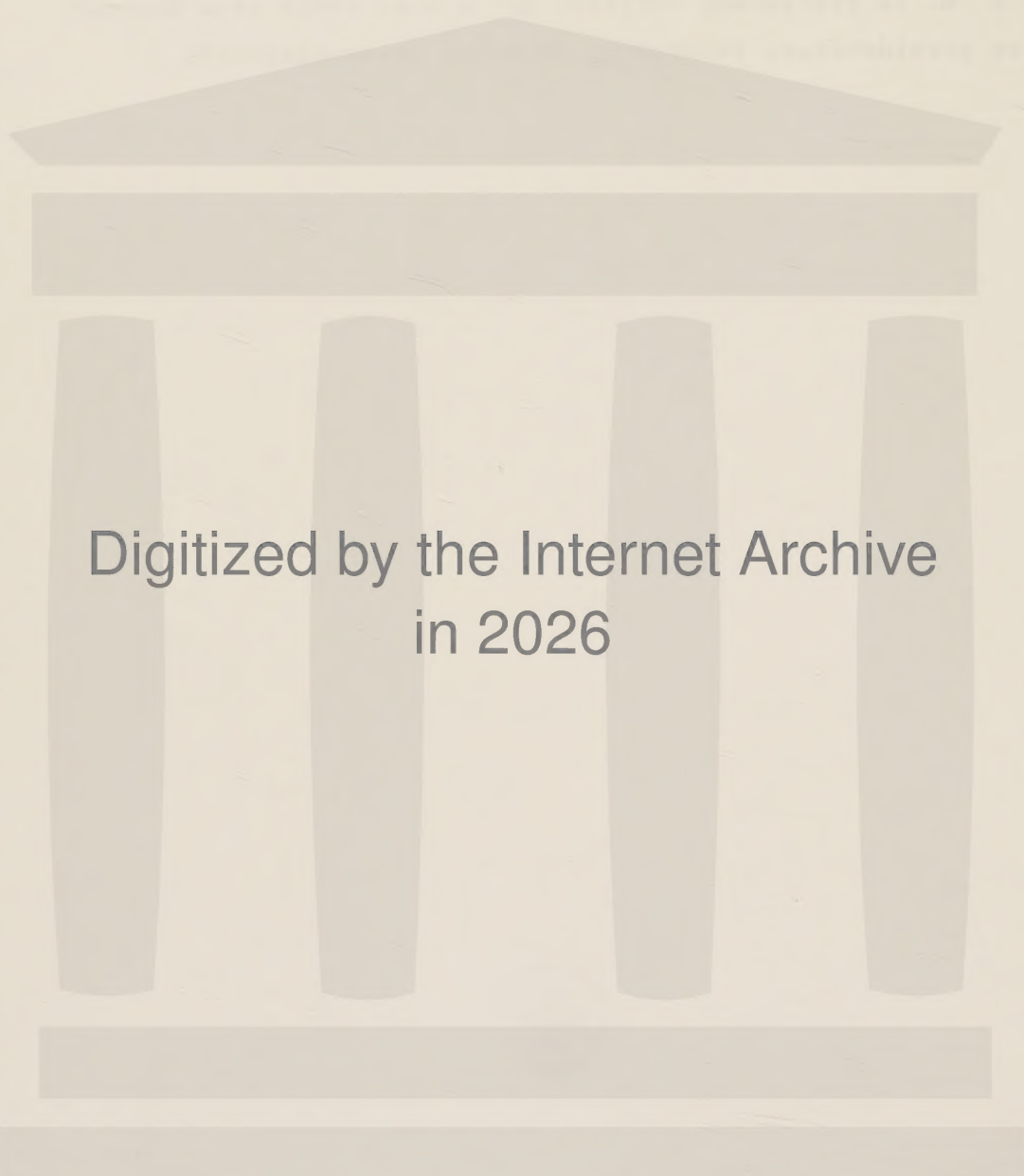
VU
et PERMIS D'IMPRIMER
LE RECTEUR
DE L'ACADEMIE DE PARIS

Mueller.





A M. le Professeur BRICAIRE qui a bien voulu nous honorer
de sa presidence, en temoignage de notre reconnaissance.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547103_0019

A M. Les Professeurs

- C. MACREZ
- J. BERNARD
- J. VILLIAUMEY
- H. MOULONGUET

qui nous guidèrent dans nos études et nous prodiguèrent
leur enseignement.

A ma Mère

A toute ma famille

A mes amis

en témoignage de ma profonde affection.

I. Avant - Propos .

Les exemples ne manquent pas, en clinique humaine, d'états pathologiques très précisément décrits, connus, isolés mais dont la pathogénie reste encore incertaine.

C'est au cours des années, alors que progressent les moyens d'exploration, en particulier biochimiques et histochimiques, que la nature même de l'affection peut être de mieux en mieux comprise.

C'est ce qui a eu lieu pour la calcitonine, cette nouvelle hormone qui rend compte de certains aspects du métabolisme du calcium, et qui agit comme une hormone thymoparabolaire. Une fois isolée la calcitonine, on peut mieux comprendre des faits physiologiques, et pathologiques, concernant la régulation de la calcémie. En même temps il devint plus facile d'expliquer certaines ostéopathies décalcifiantes, et aussi, et surtout, le curieux syndrome qui associe aux tumeurs médullo-thyroïdiennes ce qui est désigné par le terme diarrhée motrice, alors que les troubles biologiques se limitent à des fluctuations quotidiennes de la calcémie et dans une moindre mesure à une hyperabsorption de calcium. On peut alors proposer un mécanisme simple, à savoir que la calcitonine agit comme un facteur négatif ou équilibré et qu'une hyperabsorption de calcium se produit au cours de la digestion.

La calcitonine s'est montrée une hormone qui dans les conditions physiologiques assume donc une fonction indispensable dans le métabolisme du calcium. Mais le problème se posait bientôt, de savoir comment et surtout, où cette hormone était élaborée. Ici encore, il fallut que les méthodes d'examen progressent suffisamment en cytologie: ce qui aboutit à l'identification des cellules "C". De fait, pour que la calcitonine connaisse une sécrétion accrue, la tumeur thyroïdienne devait nécessairement s'être développée à partir de la zone médullaire de la glande, à partir, plus précisément, des cellules parafolliculaires qui depuis 1964 sont reconnues comme le lieu de production de la nouvelle hormone. Ces tumeurs médullo-thyroïdiennes, à stroma amyloïde, sont donc les seules à donner lieu à un syndrome d'hyperthyrocalcitonémie.

En moins d'une dizaine d'années, la question a donc été suffisamment étudiée, dans tous les domaines, cliniques, anatomopathologiques, biochimiques, pour que la question des cellules C et de la calcitonine puisse aujourd'hui être exposée avec un certain nombre d'éléments de certitude. Il s'agit donc d'un problème du plus haut intérêt dogmatique, mais aussi, il faut y insister, de la plus grande importance pratique, et thérapeutique. Actuellement on sait distinguer le cancer parathyroïdien qui sécrète la parathormone, du cancer médullaire de la thyroïde qui sécrète la thyrocalcitonine.

Nous nous proposons d'envisager en détail les points suivants:

la calcitonine, ses aspects biochimiques, histochimiques,

et physiologiques;

les cellules C, avec leurs propriétés physiologiques, leur comportement dans les états normaux, et dans les états pathologiques;

les expressions cliniques de l'hypersécrétion de calcitonine, à partir d'adénomes bénins, mais plus souvent de tumeurs malignes de la médullo-thyroïde, avec parfois la réalisation du syndrome cancer thyroïdien - diarrhée motrice.

Mais avant d'entrer dans le vif de notre sujet, nous rappellerons brièvement la succession des travaux qui en quelques années ont permis la conception actuelle et de la calcitonine, et des cellules "C". C'est donc un rapide historique que l'on trouvera dans les pages qui suivent.

II. Historique .

Si nous observons l'ordre chronologique des publications afin de rétablir l'historique de nos connaissances sur la calcitonine, sur les cellules "C", et sur le syndrome cancer médullo-thyroïdien avec hypercalcitonie et diarrhée motrice, nous sommes amenés à faire une énumération de faits en réalité disparates. Mieux vaudrait donc suivre la progression des acquisitions sur ces trois points, biochimique, cytologique, anatomoclinique. Mais précisément chaque fois que des notions étaient acquises dans un domaine, le domaine voisin en acquérait une signification nouvelle. Si bien que malgré ses inconvénients, l'ordre chronologique nous a paru plus conforme aux progrès ainsi conjointement réalisés.

C'est d'ailleurs un Historique fort bref que nous entreprenons, puisque le cancer amyloïde de la thyroïde n'est vraiment identifié que depuis 1959, et que la calcitonine a été isolée et synthétisée en 1964.

Pourtant il nous semble logique de remonter plus haut, à la découverte de la parathormone en 1925 par COLLIP, parce qu'à sa

suite, la révélation de la calcitonine a semblé par sa

élucidée : les recherches devaient donc se poursuivre pour aboutir

à la calcitonine.

Depuis longtemps, biologistes, physiologistes et cliniciens avaient été frappés par la constance de la calcémie qui dans les conditions normales ne connaît, à partir du taux normal de 100 mg/litre que des fluctuations de l'ordre de un à deux centièmes. Il fallait donc qu'entrent en jeu des mécanismes régulateurs très efficaces: avec la parathormone, tout semblait résolu quant au problème de la régulation hormonale de la calcémie. Pourtant, la poursuite de recherches de plus en plus fines faisait apparaître des lacunes, des problèmes nouveaux, des questions sans réponse. Comment, en effet, une hormone pure, telle qu'apparaissait la parathormone, était-elle en mesure d'assurer l'homéostasie de la calcémie, puisque la parathormone ne provoque que lentement l'hypercalcémie et que celle-ci est longtemps durable: mécanisme qui n'a rien de commun avec une adaptation immédiate, une riposte telle qu'il s'en produit en physiologie hormonale. La calcémie connaît des variations brusques, et on ne voyait pas comment la parathormone pouvait fournir une parade suffisamment rapide. Pourtant la régulation calcémique était évidente, par exemple au cours de la digestion, après absorption de calcium alimentaire, au cours de laquelle la calcémie demeure stable. On supposa alors qu'il existait outre ce mécanisme lent, un mécanisme rapide, c'est-à-dire deux facteurs antagonistes. De plus la nature ne nous a pas habitués à confier le maintien d'une constance biologique essentielle - ici la calcémie - à un facteur unique dont la perturbation fonctionnelle, insuffisance ou excès, perturberait toute une série de phénomènes indispensa-

bles à l'équilibre de l'organisme.

D'autre part, en 1959 HAZARD, HAWK et CRILE décrivaient une nouvelle entité anatomoclinique: le cancer médullo-thyroïdien, solide. Et dans le même temps, COPP recherchait dans les parathyroïdes un facteur hypocalcémiant, et crut en déceler l'existence en faisant baisser la calcémie d'un animal dont les parathyroïdes étaient perfusées par du sang riche en calcium. En 1962 COPP et ses collaborateurs publiaient les résultats de leurs travaux et parlaient d'une nouvelle hormone, d'origine parathyroïdienne et de propriétés hypocalcémiantes: ce principe hypocalcémiant reçut le nom de calcitonine, que COPP chercha sans succès à extraire. Il concluait que la calcitonine parathyroïdienne était soit très instable, ne résistant à aucun procédé d'extraction, soit inexistante.

HIRSCH, VOELKEL et MUNSON, en 1964 décrivent sous le nom de thyrocalcitonine, un principe hypocalcémiant facilement extractible de la thyroïde de nombreuses espèces mammifères, Rat, Lapin, Chien, Porc, Boeuf, Singe). Les extraits préparés à partir d'organes autres que la thyroïde, foie, rein, glandes salivaires, thymus, hypophyse, parathyroïde, n'ont pas présenté de propriétés hypocalcémiantes. Ces auteurs ont établi que la teneur de la thyroïde en thyrocalcitonine semble élevée, puis que l'extrait d'une seule glande de porc a suffi à abaisser de façon nette la calcémie chez 1.000 Rats. Cet extrait est préparé dans de telles conditions qu'on peut exclure une possible contamination par le tissu parathyroïdien, puisque chez le Porc les parathyroïdes sont incluses dans le thymus, donc loin du corps thyroïde. Ce principe a paru être de nature polypepti-

dique : on ne peut l'extraire par l'éther, et il perd son activité sous l'effet de la pepsine et de la trypsine. HIRSCH réussit à purifier 500 fois l'extrait brut obtenu par homogénéisation du corps thyroïde avec l'acide chlorhydrique décinormal et centrifugation de l'homogénat. Il fixe l'activité en unités : une unité correspond à 10 microgr de la préparation et fait baisser la calcémie de 10 pour 100 environ chez le Rat. Il fut tout de suite établi que l'activité de la thyrocalcitonine était indépendante de la fonction rénale, puisque persistant chez l'animal néphrectomisé, de la parathyroïde, de l'absorption intestinale de calcium. Enfin HIRSCH constata une action directe de la thyrocalcitonine sur le tissu osseux puisqu'il y a baisse parallèle de phosphate inorganique plasmatique.

En 1964 encore, BAGHDIAANTZ et Mac INTYRE décrivent leurs procédés d'extraction et de purification de la calcitonine dont ils préciseront, l'année suivante, les propriétés hypocalcémiantes à l'Académie des Sciences. A partir de 1965, MILHAUD et ses collaborateurs entreprennent une série de travaux dont ils publient les résultats : existence et activité de la thyrocalcitonine chez l'homme, mécanisme de cette action, effets de l'hormone sur l'hypercalcémie essentielle, synergie et antagonisme de la thyroxine, de la parathormone, de la thyrocalcitonine sur la calcémie et la phosphatémie, action sur le métabolisme osseux ; enfin en 1968 MILHAUD et TUBIANA étudient les propriétés hypocalcémiantes du sécrétant de la thyrocalcitonine avec possibilités de métastases condensantes du squelette.

En 1965 encore, H.P. KLOTZ montre que les hypercalcémies d'origine thérapeutique chez les thyroparathyroïdectomisés pourraient provenir d'un déficit en calcitonine; GAJDOS cherche à préciser la nature du facteur libérant la thyrocalcitonine dans l'hypercalcémie provoquée par des troubles fonctionnels thyroïdiens et parathyroïdiens; il conclut avec une définition selon laquelle la thyrocalcitonine est un principe hypocalcémiant et hypophosphatémiant du corps thyroïde. MARTIN ROBINSON et MacINTYRE en 1966 précisent le mode d'action de la thyrocalcitonine, utilisable, selon GAJDOS (1967) dans le traitement de l'hypercalcémie idiopathique. COOPER cette même année 1967 décrit une technique améliorée pour le titrage biologique de la thyrocalcitonine.

Avec BUSSOLATI et PEARSE, la localisation par immunofluorescence de la calcitonine est possible dans les cellules "C" des thyroïdes de Porc et de Chien. Et en 1967 également, est publiée l'observation princeps de syndrome diarrhée motrice-cancer médullaire thyroïdien, que BERNIER, BOUVRY, CATTAN et PROST qualifient de nouvelle entité anatomoclinique.

L'année 1968 est particulièrement féconde, en apportant de nouvelles observations de cancer médullo-thyroïdien avec diarrhée motrice et sécrétion excessive de calcitonine: cas de CUNLIFFE, de MELVIN, tandis que MEYER décrit les granulations sièges d'une activité thyrocalcitonine-like chez les porteurs de cancer médullo-thyroïdien; BRAUNSTEIN en 1968 démontre la réalité des cellules "C" chez l'homme, question à laquelle le II^e Symposium International de Londres, en juillet 1969, con

sacre de nombreuses communications : la calcitonine est bien réelle, bien étudiée et dorénavant bien connue ; le siège de sa sécrétion est le type cellulaire thyroïdien dit : "C". SOLCIA et collaborateurs, à ce même Symposium, décrivent la répartition des cellules "C" et leurs relations avec l'ostéopétrose et le cancer médullaire de la thyroïde. DEBRAY et collaborateurs en 1959 apportent un nouveau cas de syndrome cancer thyroïdien diarrhée motrice dont MILHAUD, COUTRIS et TUBIANA font une très belle description sous le nom de syndrome d'hyperthyrocalcitonine ; la même année 1969 AMOUROUX et BERNIER apportent une nouvelle observation avec étude optique et ultrastructurale.

En 1970, POIRIER revient sur la question des cellules C de l'homme, enfin ROSCISZEWSKA consacre sa thèse (1970) à la cytologie de la thyroïde humaine normale, puis en collaboration avec BESKID et LORENC, en 1971 cet auteur publie une étude histochimique et biochimique des adénomes thyroïdiens à cellules C, accompagnés d'hypersecretion de thyrocalcitonine.

On voit que cette question, à l'ordre du jour, a suscité de nombreux travaux dans toutes les directions cliniques, anatomopathologiques, biochimiques, expérimentaux, qui vont nous permettre de mieux préciser les conceptions actuelles concernant la thyrocalcitonine.

III. La calcitonine, aspects biochimiques, histochimiques, physiologiques .

C'est donc parce que la parathormone ne pouvait être rendue responsable de la régulation de la calcémie telle qu'elle s'observe dans les conditions normales, que les poursuites des recherches ont abouti à l'extraction à partir du tissu thyroïdien, et plus particulièrement de la zone médullaire de la glande, d'un principe hypocalcémiant facilement extractible et dont les effets sont très reproductibles. MAC INTYRE, POTTS, en ont réalisé la purification. Grâce à cet extrait, il a été possible d'étudier le mécanisme de l'action hypocalcémiante de la calcitonine. Il s'agissait donc au départ d'étudier, grâce au calcium marqué ^{45}Ca , les diverses étapes du métabolisme calcique et d'observer leur éventuelle modification par la thyrocalcitonine. Pour suivre en détail le métabolisme du calcium, il y a lieu de déterminer le fonds commun calcique, l'anabolisme et le catabolisme osseux, l'ingestion de calcium, son absorption au cours de la digestion, l'excrétion fécale et urinaire du calcium endogène. Les expériences de G. MILHAUD ont été faites chez l'animal à jeun, dont l'hypocalcémie est alors plus importante, et non modifiée par l'absorption du calcium en cours de digestion.

A priori, on pouvait penser que le facteur hypocalcémiant pouvait agir selon l'une des trois voies suivantes:

- ou bien en accélérant un ou plusieurs des processus qui détachent le calcium du fonds commun calcique: anabolisme osseux, calciurie, excrétion fécale de calcium endogène;
- ou encore en ralentissant un processus d'entrée du calcium dans le fonds commun: ce ne peut être que le catabolisme osseux, chez l'animal à jeun;
- ou encore, par une association des deux mécanismes cités.

La méthode isotopique utilisant le calcium marqué ^{45}Ca devait permettre de choisir entre ces hypothèses: injection de ^{45}Ca , attente jusqu'à ce que sa répartition dans le fonds commun calcique soit bien homogène, les variations de la radioactivité et les valeurs de calcémie étant déterminées et portées sur une courbe en fonction du temps écoulé.

Chez l'animal témoin, la calcémie est constante; la radio-activité présente par milligramme de calcium sanguin, diminue selon une courbe mono-exponentielle. Chez les Rats recevant en outre de la thyrocalcitonine, calcémie et radio-activité varient en fonction du temps, la radio-activité spécifique, c'est-à-dire celle qui est présente par milligramme de calcium dans le sang, reste à peu près constante, ou même a tendance à augmenter. Comment expliquer la constance de la radio-activité spécifique du calcium sérique chez l'animal recevant de la thyrocalcitonine? Cette constance ne peut s'expliquer que si le fonds commun n'est plus alimenté en calcium non radio-

actif: chez le Rat à jeun, le calcium non radio-actif ne peut provenir que du catabolisme osseux. Si celui-ci cesse, la dilution de la radio-activité du fonds commun par du calcium non radio-actif cesse, et la baisse de la calcémie et de la radio-activité du sérum résulte de la continuation des processus de sortie irréversible hors du fonds commun, à savoir:

- la fixation de calcium sur l'os,
- la calciurie,
- l'excrétion fécale de calcium endogène.

On peut donc conclure que la thyrocalcitonine inhibe le catabolisme osseux. Une expérience a permis de le confirmer: le taux de calcémie peut être considéré comme exprimant l'intensité des divers processus du métabolisme calcique. Chez le Rat normalement alimenté, MILHAUD a maintenu une hypocalcémie stable par des injections de thyrocalcitonine retard, les paramètres caractéristiques du métabolisme du calcium étant alors mesurés. Les résultats ont montré que le catabolisme osseux était très diminué, c'est là le facteur primaire responsable de l'hypocalcémie, puisque tous les autres paramètres tendraient au contraire à augmenter la calcémie: telles, la réduction de l'anabolisme osseux, l'augmentation de l'absorption du calcium au cours de la digestion, la diminution de l'excrétion du calcium endogène fécal; on ne constate pas de modification de l'excrétion rénale de calcium. Le bilan calcique du Rat en cours de croissance est plus positif sous thyrocalcitonine et l'absorption de calcium en cours de digestion est augmentée. C'est l'effet hypocalcémiant de la thyrocalcitonine qui

a conduit à la découverte de cette hormone; et pourtant on peut se demander si ce ne sont pas les actions sur les autres paramètres du métabolisme calcique qui sont les plus importantes. De toutes façons, il y a bien, sous l'action de la thyrocalcitonine, une inhibition du catabolisme osseux, comme le montrent des expériences de culture de tissus osseux, la diminution de l'excrétion urinaire d'hydroxyproline qui traduit la baisse de destruction du collagène osseux lors du catabolisme osseux.

Il était important de connaître l'action de la nouvelle hormone à la fois sur la calcémie, sur la phosphatémie et la phosphaturie, afin de comparer thyrocalcitonine et parathormone, d'en rechercher les éventuels antagonisme et synergie. La parathormone peut augmenter la calcémie en élevant le catabolisme osseux, intensifier l'absorption du calcium en cours de digestion, d'où élévation de la calcémie. Chez le Rat privé de thyroïde et de parathyroïdes, la thyrocalcitonine et la parathormone, soit données isolément, soit simultanément, abaissent la calcémie pour la première, l'augmentent pour la seconde; données en même temps les deux hormones annulent leurs effets. Par contre toutes deux abaissent, de façon additive, la phosphatémie, toutes deux augmentent la phosphaturie. La thyrocalcitonine a des propriétés phosphaturiques, comme la parathormone, mais d'une autre façon. L'injection de thyrocalcitonine ne provoque plus de sécrétion de parathormone si les animaux sont thyroparathyroïdectomisés.

On ne peut fonder le diagnostic d'hypersécrétion de parathormone sur la diminution de la réabsorption tubulaire du phosphate, si l'on n'a pas, au préalable, établi l'absence d'hypersécrétion de thyrocalcitonine.

La thyroïde possède donc un principe hypocalcémiant mais il reste à établir quel est le rôle, sur lui, de l'hypophyse. La suppression de cette dernière inhibe la synthèse des hormones thyroïdiennes iodées, perturbe de façon inconstante le pouvoir hypocalcémiant de la glande. Or il a été expérimentalement établi que l'hypophysectomie ne modifie pas la teneur de la thyroïde en thyrocalcitonine, alors que la fixation d'iode radio-actif ^{131}I est devenue négligeable quatorze jours après l'intervention. Il semble plausible d'admettre que l'hypophysectomie ne modifie pas la synthèse de la thyrocalcitonine. L'examen histologique de thyroïdes d'animaux hypophysectomisés permet de constater une atteinte des cellules principales, alors que les cellules parafolliculaires, précisément responsables de l'élaboration de la calcitonine, nous le verrons plus loin, paraissent indemnes; c'est ce qu'ont constaté MILHAUD et son Ecole d'une part, PEARSE et ses collaborateurs d'autre part, ces derniers constatant des variations de l'activité phosphatasique des cellules parafolliculaires en fonction de la calcémie. On peut donc dire que l'hypophysectomie permet de dissocier les deux fonctions de la thyroïde, puisqu'elle inhibe considérablement la production des hormones iodées, et ne modifie pas l'activité hypoglycémiant de la glande. L'animal hypophysectomisé conserve une calcémie normale du fait sans doute de la persistance de la parathormone et de la calcitonine qui sont deux facteurs antagonistes.

IV. Les cellules "C"

Presqu'en même temps que l'on isolait et identifiait la calcitonine, on put constater que son hypersécrétion avait le plus souvent pour siège la médullo-thyroïde, lorsque celle-ci avait subi une prolifération tumorale, adénomateuse parfois, plus souvent néoplasique. Cliniquement, le syndrome d'hyperthyrocalcitonie devint une coexistence de cancer médullo-thyroïdien et de diarrhée motrice.

Des études histochimiques optiques et électroniques permirent alors de préciser le siège de l'élaboration de la thyrocalcitonine, les cellules parafolliculaires, dites cellules "C". Non seulement la tumeur primitive, mais aussi ses métastases produisent alors des quantités considérables de cette "hormone d'épargne calcique" qui se déversent dans le sang.

C'est vraiment depuis 1968 que cette notion de cellules "C" a commencé à se répandre. Des travaux ultrastructuraux nombreux établirent chez de nombreux mammifères l'existence de cellules C sécrétrices de thyrocalcitonine. Mais leur constatation dans les thyroïdes humaines sont plus récentes encore. BRAUNSTEIN et STEPHENS en 1968 identifient ces cellules dans quatre prélèvements de thyroïde humaine. Ils constatent

alors que chez l'homme, les cellules C sont peu nombreuses, ce fait devant pour eux être mis en rapport avec le taux assez faible de l'activité calcitonine du tissu thyroïdien humain. En même temps, on comprend que rares soient finalement les tumeurs qui en dérivent, ces cancers médullaires de la thyroïde pouvant être considérés comme peu fréquents.

Tout récemment, BESKID et collaborateurs ont montré que non seulement des cancers pouvaient se développer aux dépens des cellules parafolliculaires qui sécrètent la calcitonine, mais que des adénomes thuroïdiens pouvaient eux aussi être constitués par des cellules C, comme le prouvent les résultats d'études biologiques et histochimiques. La recherche de BESKID était justifiée par le polymorphisme histologique des adénomes thyroïdiens. Les cellules C, on le sait, ne participent pas au métabolisme de l'iode ; on pouvait alors se demander qu'elle était l'activité hormonale des nodules dits froids. Les cellules C par ailleurs se distinguent des cellules vésiculaires thyroïdiennes par des activités enzymatiques différentes, en particulier l'alpha-glycéro-phosphatase réductase du ménadion, les estérases non spécifiques, la cholinestérase. Mais surtout les cellules C sont capables de capter, de stocker, de transformer les amines DOPA, 5-HPT. Enfin sur le plan histologique, elles comportent le pouvoir dit de métachromasie masquée (PEARSE, ROSCISZEWSKA). Ces caractéristiques permettent d'identifier les cellules C. BESKID en utilisant des méthodes biochimiques, a cherché à mettre en évidence des cellules C sécrétant la calcitonine au niveau d'adénomes

thyroïdiens du type froid - et non plus seulement des cancers médullaires reconnus riches en calcitonine élaborée au niveau des cellules C. Celles-ci se retrouvent-elles, avec leurs propriétés sécrétrices, dans les adénomes ? BESKID a fait porter ses recherches sur quatre pièces de thyroïdectomie pour nodule froids, histologiquement des adénomes constitués de cellules ayant les caractéristiques cytochimiques des cellules C. Sur les coupes fixées, sur les coupes fixées, l'activité enzymatique et estérasique a été recherchée. L'étude biologique a consisté en une extraction de la calcitonine dans les nodules prélevés chirurgicalement. Deux méthodes ont été utilisées :

la méthode de GUDMUNDSSON, jusqu'à la précipitation par le chlorure de sodium;

la méthode de lyophilisation, de dégraissage poussé, extraction répétée par le chloroforme et l'acétone; le résidu est extrait dans un mélange de butanol, acide acétique, eau en proportions de 12:3:5, redistillation du butanol, traitement du résidu par l'acide acétique à 20 pour 100, relyophilisation. Les préparations obtenues sont injectées par voie intra-veineuse ou sous-cutanée à des Rattes, les témoins recevant une solution tamponnée. La calcémie est dosée dans le sang prélevé dans le ventricule gauche, au départ, puis 30 minutes après l'injection intra-veineuse, ou 60 minutes après l'injection sous-cutanée.

Les nodules froids sur lesquels ces recherches ont porté étaient bien encapsulés, les coupes montraient à la colora

tion hématoxyline-éosine des aspects de cellules hyalines ou claires, avec un noyau vésiculaire coloré par l'hématoxyline et un cytoplasme plus ou moins coloré par l'éosine. Ces cellules sont groupés en amas d'allure folliculaire, en nids, en cordons.

L'étude histochimique révèle une forte activité enzymatique, portant surtout sur l'alpha-glycéro-phosphate réductase la monoamine oxydase, la cytochrome oxydase, à un degré moindre sur la déshydrogénase succinique, faiblement sur la déshydrogénase lactique. L'activité estérasiq^{ue} était très variable d'une cellule à l'autre.

Sous lumière ultra-violette, les coupes non fixées ont montré une faible autofluorescence verdâtre au niveau du tissu conjonctif; après fixation au formaldéhyde la fluorescence a été nette dans le cytoplasme, avec des différences d'une cellule à l'autre.

Les études biochimiques ont été concluantes: de ces adénomes on a extrait une substance possédant les propriétés biologiques de la calcitonine. C'est ainsi que l'injection intra-veineuse de 7,5 mg de la préparation a abaissé la calcémie de Rattes de 2,4 mg% en trente minutes dans un cas; de 0,8 à 1,2 et 1,0 mg% dans les trois autres cas à la soixantième minute après injection sous-cutanée d'un milligramme de la préparation. La calcémie a d'autant plus baissé que la dose administrée était plus importante.

Il existe donc des adénomes thyroïdiens se présentant, sur le plan histochimique, comme des tumeurs à caractère

cellules C, et dont il a été possible d'extraire des quantités importantes - supérieures à celles d'une thyroïde non tumorale - d'une substance présentant l'activité biologique de la calcitonine. Mais ces quantités sont nettement moindres que celles trouvées dans les cancers médullo-thyroïdiens à cellules C, sur lesquels nous donnerons une étude plus détaillée ultérieurement.

Ces adénomes présentent d'intéressantes particularités cytochimiques: les cellules "C" ne fixent pas l'iode radioactif. Leur activité enzymatique intense, surtout pour ce qui est de la déshydrogénase succinique et de la cytochrome oxydase, incite à penser que ces enzymes interviennent dans la synthèse de la calcitonine, et dans la synthèse des phospholipides pour ce qui est de l'alpha-glycérophosphate réductase. Les cellules C selon différents auteurs sont riches en phospholipides. On retrouve à leur niveau des aspects cytochimiques évoquant les oncocytes, cellules d'ASKENAZY, de HURTHLE, avec pourtant des différences qui permettent de caractériser les cellules C et de leur accorder une autonomie certaine:

- le cytoplasme des oncocytes présente de nombreuses mitochondries, peu nombreuses dans les cellules C qui possèdent un réticulum endoplasmique granuleux abondant avec les granulations denses;
- les oncocytes, colorés par l'hématoxyline éosine, sont des cellules de grandes dimensions au cytoplasme riche en petites granulations acidophiles; les cellules C des adénomes sont claires, leur cytoplasme est vitreux ou peu granuleux;

- les oncocytes ne renferment pas d'amines fluorogènes, trouvées en abondance dans le cytoplasme des cellules C, en particulier la sérotonine. Ce qui est d'ailleurs également constaté dans les cancers médullo-thyroïdiens à cellules C, contenant également des prostaglandines, peut-être responsables de la diarrhée motrice, de la tétanie.

Il ne serait ainsi pas surprenant que comme les cancers médullo-thyroïdiens à cellules parafolliculaires, les adénomes à cellules C provoquent eux aussi une diarrhée. Les cellules C enfin offrent une dernière particularité qui les rapproche, au moins à cet égard, des cellules principales de la thyroïde: c'est leur richesse en monoamine oxydase et leur rôle dans le métabolisme des amines biogènes, DOPA et 5-HPT que ces cellules peuvent capter, puis transformer en dopamine et en sérotonine.

Les méthodes cytochimiques et les examens en fluorescence permettent donc d'objectiver les propriétés qui caractérisent les cellules C, et de les différencier des cellules A qui sécrètent les hormones thyroïdiennes iodées T_3 - T_4 . Il faut cependant reconnaître que d'une cellule C à l'autre, les activités enzymatiques spécifiques varient largement. Par conséquent les cellules C ne seront identifiées avec certitude que par les méthodes cytochimiques et l'étude en fluorescence.

V. Expressions cliniques de l'hypersécrétion de calcitonine .

Les troubles du métabolisme calcique, attribuables à une sécrétion excessive de thyrocalcitonine, sont loin d'être constants en pathologie thyroïdienne; on peut même dire avec H.P. KLOTZ et ses collaborateurs, qui se fondent sur 91 cas récents, que les maladies thyroïdiennes ne s'accompagnent que très rarement, chez l'adulte, de troubles évidents du métabolisme calcique, prenant la forme patente d'hypercalcémies, d'hypocalcémies, d'ostéoses décalcifiantes.

Les hyperthyroïdies avec hypercalcémie sont chez l'adulte rares, il faut dans de tels cas rechercher un adénome parathyroïdien associé;

- les hypothyroïdies avec hypercalcémie sont chez l'adulte exceptionnelles;

- les goitres avec hypercalcémie par hypersécrétion de thyrocalcitonine sont très probablement rarissimes.

Cette rareté des troubles patents du métabolisme calcique dans les affections thyroïdiennes, en dépit de l'action très précise de T4 et de thyrocalcitonine sur la résorption osseuse, s'expliquerait par l'effet équilibrant des autres principes régu-

lateurs de l'homéostasie calcique.

Mais si les troubles évidents sont rares, par contre l'exploration dynamique de l'équilibre calcio-régulateur par les tests d'hypocalcémie et d'hypercalcémie provoquées révèle la présence habituelle de troubles latents de la régulation calcique:

dans l'hyperthyroïdie, le test d'hypocalcémie provoquée par le sel disodique de l'acide éthylène-diamine-tétra-acétique, EDTA donne une courbe avec réparation accélérée. Inversement l'hypercalcémie provoquée par injection intra-veineuse rapide en trois minutes, de 0,8 ml/kg de gluconate de calcium à 10% donne une courbe allongée de type en plateau: ces deux anomalies témoignent de l'excès de la résorption osseuse permanente entretenue par l'hyperthyroïdisme: les relations entre cette hyperthyroïdisme et un déficit fonctionnel en thyrocalcitonine dans le goitre simple euthyroïdique, dans quelques rares cas (3 sur 25 selon H.P.KLOTZ), la courbe d'hypercalcémie provoquée est raccourcie, comme s'il existait une hyperactivité potentielle en thyrocalcitonine. Mais le plus souvent, au contraire la courbe est allongée, et en l'absence d'hypersecretion de T4 on est enclin à penser que cet allongement est lésionnel, ou fonctionnel en thyrocalcitonine; cette insuffisance paraît particulièrement nette chez les thyroïdectomisés subtotaux ou totaux ramenés pour ces derniers à l'euthyroïdisme par thérapeutique substitutive. L'hypercalcémie provoquée est chez ces deux types d'opérés, allongée. KLOTZ en fin insiste sur la grande fréquence, dans 58% des cas, d'une

coexistence de goitre simple et de spasmophilie, non modifiée par la thyroïdectomie subtotale. De telles associations ne semblent pas dûes, sauf cas exceptionnel à un trouble de la sécrétion de T4 ou de thyrocalcitonine; toutefois la tétanie latente associée au goitre peut se trouver majorée par une éventuelle hypersécrétion de thyrocalcitonine, qui inhibant la résorption osseuse, va intensifier la tendance hypocalcémiante

o

Nous venons de voir, à propos des cellules C, que celles-ci pouvaient être trouvées au niveau d'adénomes thyroïdiens, avec des conséquences fonctionnelles de sécrétion accrue de calcitonine; il faudrait préciser si de tels adénomes sont susceptibles de s'accompagner de diarrhée motrice.

Mais c'est finalement en cas de cancer médullo-thyroïdien que le rôle de la thyrocalcitonine est désormais reconnu, réalisant dans certains cas le syndrome dit d'hypercalcitonie

Ce furent d'abord des observations anatomocliniques qui permirent de concevoir une étiologie commune à des faits apparemment différents, mais simultanés: une tumeur maligne médullo-thyroïdienne type amyloïde, des modifications du métabolisme phosphocalcique, une diarrhée considérée comme motrice. BERNIER, BOUVRY, CATTAN et PROST en 1967 apportent une description intéressante parce que d'abord centrée sur une diarrhée prolongée par accélération du transit intestinal, sans causes très nettes et susceptibles d'appartenir aux formes dites nerveuses, ou psychogènes. Mais dans le cas présenté, aucune des origines connues n'existait, alors que le malade était porteur

d'un cancer thyroïdien d'un type histopathologique particulier, médullaire. La diarrhée dans le cas de BERNIER et CATTAN en était le seul symptôme, elle disparut aussitôt après l'ablation du cancer, " ce qui fait supposer l'intervention d'une substance inconnue d'origine thyroïdienne", concluaient les auteurs qui rapprochent leur cas de celui de HAZARD et HAWK CRILE, publié en 1959. Toutefois ce n'est qu'en 1966 avec l'observation de WILLIAMS que l'association de ce type de cancer et d'une diarrhée motrice fut nettement mise en évidence. L'examen anatomopathologique dans le cas de BERNIER avait conclu à un épithélioma trabéculaire d'allure pratiquement indifférenciée: nappes cellulaires le plus souvent bien circonscrites donnant un aspect lobulé; les cellules irrégulières tassées les unes contre les autres possèdent un gros noyau central à nucléole net, à la chromatine poussiéreuse. En somme l'aspect de cette prolifération tumorale sans aucune tendance à la différenciation et à stroma amyloïde semblait correspondre au cancer médullaire de la thyroïde. Dans la discussion de leur cas, BERNIER et CATTAN s'étaient demandé si la diarrhée dans ces cas de nodules froids cancéreux n'appartenait pas à une symptomatologie paranéoplasique. WILLIAMS pour sa part après HAZARD qui avait collationné 21 cas, admettait trois critères; tumeur solide non anaplasique, sans différenciation folliculaire ou papillaire, contenant des taux variables de substances amyloïdes dans le stroma. WILLIAMS ayant noté chez certains malades un "flush", rapproche ces tumeurs thyroïdiennes du syndrome carcinoïde. Il considère d'ailleurs que

le cancer médullaire dérive des cellules folliculaires thyroïdiennes, cellules qu'il rapproche de la cellule de KULCHITSKY. Or dans le syndrome carcinoïde, c'est la sérotonine qui est responsable de la diarrhée, diverses kinines ayant été rendues responsables du "flush". Dans trois cas de cancer médullaire thyroïdien, WILLIAMS recherche le 5-hydroxy-indol acétique ou sérotonine dans l'urine, le trouve augmenté une fois mais chez un malade ne présentant pas de diarrhée. La nature motrice du trouble intestinal entraînant une diarrhée non métabolique riche en cellulose et en chlorure de sodium était évidente. La disparition de la diarrhée dans les heures qui ont suivi l'ablation de la tumeur faisait la preuve quasi-expérimentale de l'intervention d'un facteur humoral thyroïdien, de vie brève, mais qui dans ce premier cas français de BERNIER et CATTAN ne fut pas recherché.

Un peu plus tard, HIOCO, RAMBAUD et BERNIER apportaient un nouveau cas de tumeur médullaire thyroïdienne avec diarrhée motrice mais aussi troubles du métabolisme phosphocalcique. Or peu avant, MAYER et ABDEL BARI décelaient dans une tumeur médullaire de la thyroïde des granules correspondant aux granules des sécrétions de la calcitonine; cette tumeur était d'ailleurs riche en calcitonine, puisqu'un extrait de son tissu, injecté à l'animal, devait exercer un effet hypocalcémiant et un effet hypophosphatémiant. Dans le même temps, G. MILHAUD démontrait la nature sécrétante de ces tumeurs médullo-thyroïdiennes. Ce fut le mérite de HIOCO et de ses collaborateurs d'appliquer à leur observation ces données nouvelles concernant le rôle et les effets de la calcitonine dans le métabolisme

phosphocalcique. Chez leur malade, âgé de 54 ans, existaient un cancer médullaire thyroïdien, opéré six ans plus tôt, puis des adénopathies cervicales, une diarrhée liquide, enfin un déclin de l'état général. Une exérèse ganglionnaire montre qu'il s'agit de métastases thyroïdiennes très peu différenciées avec abondant dépôt amyloïde. Un examen radiographique montre un squelette normal. La tumeur intéressant les cellules para-folliculaires, le sérum présentant une nette activité hypocalcémiante, on pouvait mettre en cause une sécrétion accrue de calcitonine. Pourtant la calcémie et la phosphatémie sont demeurées normales, mais on a pu penser à une réaction parathyroïdienne devant une élévation de la calciurie et de l'hydroxyproline urinaire, et histologiquement une image anormale de résorption osseuse, superficielle et ostéocytaire? MEYER pense que cette réaction est due à l'effet de la calcitonine, qu'on peut d'ailleurs interpréter de deux façons:

- l'action hypocalcémiante de la calcitonine au niveau de l'os s'épuise rapidement: c'est expérimentalement le "escape phenomenon" de RAISZ observé sur des cultures d'os;
- ou bien l'effet hypocalcémiant de la calcitonine entraîne une réaction parathyroïdienne entretenue par la tendance hypocalcémiante créée par la calcitonine, d'où hyperplasie parathyroïdienne avec signes d'hyperparathyroïdie, constatés par WILLIAMS lors de la nécropsie d'un de ses malades. Entre ces deux hypothèses il est difficile de choisir, mais l'action de la calcitonine est certainement moins intense que l'action de la parathormone. Cette première observation montre qu'un syn

drome d'hypercalcitoninisme en pathologie humaine peut se traduire par des perturbations biochimiques de type hyperparathyroïdien. Une sécrétion excessive de calcitonine provoque donc des modifications du métabolisme phosphocalcique comparables à celles que provoque un traitement prolongé par forte dose de calcitonine de sujets ostéoporotiques.

MILHAUD, TUBIANA et collaborateurs ont observé début 1968 un cas d'épithélioma de la thyroïde sécrétant de la thyrocalcitonine; ils constatent que le carcinome médullaire de la thyroïde contient 100 fois plus de thyrocalcitonine que la thyroïde normale et s'accompagne d'une hypersécrétion considérable dans le sang. Puis vient l'observation très détaillée rapportée par LIEVRE, MILHAUD, TUBIANA, GERARD-MARCHANT et collaborateurs: une jeune femme présente une altération de l'état général, des images de condensations multiples du squelette évoquant l'ostéopoécilie congénitale. Des biopsies osseuses et ganglionnaires révèlent qu'il s'agissait d'un épithélioma peu différencié. L'origine thyroïdienne a été soupçonnée, mais l'exploration du corps thyroïde est négative. Par la suite, l'accentuation des troubles de l'état général, les modifications du scintigramme hépatique, incitent à réaliser une laparotomie: le foie est atteint de métastases qui histologiquement révèlent une origine thyroïdienne, et plus précisément un épithélioma à stroma amyloïde. On fait alors des dosages de thyrocalcitonine dans les métastases ganglionnaires et dans le sang. L'activité hypocalcémiante est très élevée, ce qui

appuie très fortement l'hypothèse d'une tumeur thyroïdienne à activité hypocalcémiante, c'est-à-dire née probablement des cellules "C". La thyroïdectomie permet de retrouver la tumeur initiale, de taille minuscule, puisque son diamètre est de trois millimètres. Cette tumeur offre le même aspect histologique que ses métastases, avec une infiltration amyloïde. Le traitement devait être complété par l'iode radio-actif. On peut donc conclure à un cancer thyroïdien à stroma amyloïde dont le diagnostic a été ici - et pour la première fois dans la littérature - fondé sur le dosage de la thyrocalcitonine.

AMOUROUX, BERNIER et collaborateurs ont pu procéder à une étude optique et ultrastructurale d'un cancer médullaire de la thyroïde. Il s'agissait d'une jeune fille de 16 ans chez qui l'évolution datait de neuf ans; cliniquement, il existait une diarrhée, un syndrome de flushing. La métastase ganglionnaire, le tissu tumoral lui-même, ont donné lieu à des études histologiques, histochimiques, ultrastructurales: il s'agit bien d'une tumeur médullo-thyroïdienne, à stroma amyloïde; en microscopie électronique, on a pu apercevoir des grains d'aspect neuro-sécrétoire dans le cytoplasme et des fibrilles semblant être excrétées dans le milieu extra-cellulaire et participant à la formation de l'amyloïde. Les auteurs reprennent les idées de WILLIAMS et admettent que le carcinome médullothyroïdien dérivait d'une lignée cellulaire particulière, les cellules "C" ou parafolliculaire, à fonction endocrine et sécrétant en quantité anormalement élevée la thyrocalcitonine, hormone hypocalcémiante. Son action sur le métabolisme

phosphocalcique semble masqué par une hyperplasie parathyroïdienne réactionnelle. Mais cette activité sécrétoire de la tumeur ne semble pas responsable des symptômes souvent associés, en particulier la diarrhée motrice, et il n'est pas impossible qu'à la thyrocalcitonine s'ajoute la sécrétion de substances à activité vasopressive, telles les kinines, la sérotonine ou la 5-hydroxytryptamine, donnant le flush, la diarrhée motrice.

De 1969 date l'observation de CH. DEBRAY, LEYMARIOS, TOURNEUR et CHARLOT, concernant une malade de 73 ans, atteinte depuis un an de diarrhée liquide, cinq-dix selles par 24 heures, de dyspnée permanente, avec perte pondérale de 14 kg. Les divers examens ne révèlent que de nombreux diverticules du sigmoïde, une stéatorrhée de seize grammes/24 heures avec hyperhydratation des selles. L'origine motrice de la diarrhée est prouvée par le transit accéléré du carmin, apparu deux heures après son ingestion, et par la baryte qui chemine de l'estomac au caecum en quinze minutes. Il n'existait aucun signe clinique de carcinoïdose, l'élimination des 5-HIA était normale. La palpation de la thyroïde paraissait normale; pourtant un scintigramme révèle trois zones hypofixiantes. L'évolution est rapidement marquée de l'apparition d'un petit ganglion sus-claviculaire droit, de l'augmentation du volume du lobe thyroïdien droit. A l'intervention, on constate l'extension de la tumeur, dans les suites immédiates l'état s'aggrave, avec insuffisance respiratoire, diarrhée persistante, mort au troisième jour. La vérification

montre l'existence d'un épithélioma thyroïdien de type médullaire avec extension extra-ganglionnaire, lymphatique et veineuse.

CH. DEBRAY souligne la rareté des cancers médullaires par rapport à l'ensemble des tumeurs malignes de la thyroïde: 3 à 8 pour 100; la diarrhée n'existe que dans 30 pour 100 de ces cas, apparaissant à un moment variable de l'évolution, pouvant précéder de plusieurs années les signes tumoraux. L'origine thyroïdienne de la diarrhée s'appuie sur l'absence d'autres causes, sur son arrêt lors de l'exérèse de la tumeur, sur sa réapparition en cas de développement de métastase. Il faut donc admettre que ce sont des substances sécrétées par la thyroïde qui provoquent une hypermotricité et les sécrétions intestinales: sérotonine, kinines plasmatiques ne semblent pas en cause pour DEBRAY, alors que la thyrocalcitonine lui paraît davantage intervenir dans cette diarrhée tumorale endocrinienne.

G. MILHAUD, TUBIANA et COUTRIS enfin ont pu réunir quatorze observations de cancer médullaire de la thyroïde leur permettant de décrire un syndrome d'hyperthyrocalcitonine. Ces tumeurs médullaires à stroma amyloïde concernaient 5 hommes et 9 femmes, entre 13 à 68 ans, le début remontait à 2-18 ans plus tôt. Dans tous les cas il s'agissait d'une tumeur dure, de dimensions variables, ne captant pas l'iode radio-actif. Tous les cas ont comporté des métastases ganglionnaires; dans trois cas on a trouvé des métastases hépatiques, pulmonaires ou osseuses; dans un cas, une métastase testiculaire. Huit fois sur quatorze, la diarrhée était pré-

sente. L'intérêt majeur de cette série a résidé dans les dosages de thyrocalcitonine dans le tissu tumoral thyroïdien, dans les métastases ganglionnaires, dans les métastases osseuses, dans l'urine, dans le sang:

dans le tissu tumoral thyroïdien, le taux en thyrocalcitonine étudié dans quatre cas a montré une activité hypocalcémiante 100 à 600 fois plus élevée que l'activité normale par unité de poids de tissu sec. Les teneurs en thyrocalcitonine ont été déterminées par un dosage biologique en quatre moins. Le rapport valeurs moyennées d'activité hypocalcémiante/activité hypophosphatémiante est égal à 1. Or on sait que le carcinome papillaire ne possède aucune activité hypocalcémiante ni hypophosphatémiante;

dans les métastases ganglionnaires étudiées chez trois malades les activités hypocalcémiante et hypophosphatasémiante sont comparables à celles de la tumeur primitive, donc très augmentées avec rapport des activités proche de 1. Or ni le ganglion lymphatique normal, ni les métastases ganglionnaires de carcinome papillaire, ne possèdent ces effets hypocalcémiants et hypophosphatasémiants;

dans les métastases osseuses, présentes dans trois cas, des taux de thyrocalcitonine anormaux ont été trouvés au niveau des zones d'hypercalcification en nodules opaques de 2 à 5 mm de diamètre, homogènes, résultant de l'action de la thyrocalcitonine produit dans les métastases osseuses: 1,64 mU de thyrocalcitonine par mg de tissu osseux;

dans l'urine on trouve une activité hypocalcémiant importante correspondant à 25 mU/ml d'urine fraîche, l'hormone disparaissant si l'urine est laissée 24 heures à la température ambiante;

dans le sang l'activité hypocalcémiant est très élevée en cas de carcinome médullo-thyroïdien à stroma amyloïde: entre 10,3 et 146,4 mU/ml alors qu'elle est nulle dans le carcinome médullaire sans stroma amyloïde et dans le carcinome papillaire. Elle est très faible, 0,3 mU/ml, chez le sujet normal. On ne trouve pas de modification notable du rapport activité hypocalcémiant/activité hypophosphatémiant; ce rapport reste en effet dans le voisinage de 1.

L'origine thyroïdienne tumorale de la thyrocalcitonine est prouvée par la disparition de l'activité hypocalcémiant du sang et du tissu tumoral après exérèse chirurgicale totale des masses tumorales, par chirurgie, cobalthérapie; mais si l'intervention chirurgicale est incomplète, la sécrétion de thyrocalcitonine dans le sang demeure inchangée. Toute récurrence tumorale donne lieu à une élévation de la thyrocalcitonine dans le sang.

Il est donc bien établi qu'en cas de cancer médullaire à stroma amyloïde de la thyroïde, une sécrétion de thyrocalcitonine accrue se produit, à partir du tissu tumoral, primitif, ou métastatique. Le titrage biologique fait apparaître simultanément un effet hypocalcémiant et un effet hypophosphatémiant: ce qui caractérise la thyrocalcitonine, seul facteur connu à posséder ces deux propriétés.

Il est donc possible d'isoler, en clinique humaine, un syndrome d'hypercalcitonie: le cancer médullaire thyroïdien à stroma amyloïde, sécrète à partir des cellules "C" parafolliculaires des quantités élevées de thyrocalcitonine. C'est en 1968 que MILHAUT, TUBIANA et collaborateurs ont identifié pour la première fois, chez l'homme, ce syndrome d'hypercalcitonie, anatomoclinique, biologique, histochimique. C'est ainsi que le sérum renferme dans les conditions normales environ 0,3 mU/ml de thyrocalcitonine. Chez les malades porteurs de cancer médullo-thyroïdien à stroma amyloïde, ce taux se situe entre 10,3 mU/ml et 146 mU/ml (série de MILHAUT et TUBIANA): soit 34 à 488 fois la valeur normale.

Le comportement de la calcémie et de la phosphatémie mérite quelques remarques. On pouvait en effet escompter une baisse franche et permanente de ces deux constantes, puisque les taux de thyrocalcitonine étaient massivement élevés, l'hormone circulant dans le sang en très forte quantité. On sait aussi que l'administration d'une dose unique de thyrocalcitonine a des effets hypocalcémiant et hypophosphatémiant notables, qui s'observent d'ailleurs irrégulièrement chaque jour, ce qui contraste avec leur stabilité habituelle chez l'homme normal. La calcémie et la phosphatémie se modifient toujours dans le même sens sous l'action de la calcitonine, qu'elle soit exogène, ou endogène.

Pourtant, le syndrome de l'hypercalcitonie est surprenant à certains égards sur le plan biologique: en ce sens qu'

il ne comporte que rarement, en tous cas irrégulièrement, une hypocalcémie, présente seulement dans un cas de MELVIN et TASHJIAN et dans un cas de MILHAUD et TUBIANA et telle qu'on la provoquerait par l'administration de l'hormone exogène. Il en est de même de l'hypophosphatémie, très exceptionnelle et elle aussi reproduisant l'action de la thyrocalcitonine exogène. Lorsqu'elles existent, hypocalcémie et hypophosphatémie sont souvent transitoires, si bien que les dosages effectués risquent de tomber sur une période normale et d'apporter des chiffres physiologiques. Chez la malade de HIOCO par exemple les taux calcémiques et phosphatémiques ont été trouvés normaux à plusieurs reprises.

Nous avons vu que pour certains auteurs, une réaction parathyroïdienne secondaire expliquerait cette correction des constantes humorales, puisque les deux hormones agiraient de façon antagoniste. Mais cette explication ne semble pas devoir être retenue, pour la raison que la calcémie et la phosphatémie apparaissent modifiées, au long des jours, dans le même sens. Si vraiment la parathormone intervenait, il ne serait plus possible d'observer ces modifications parallèles, la parathormone, avec son action phosphaturique, devrait faire baisser isolément la phosphatémie. Or lorsque la calcémie augmente, parallèlement la phosphatémie s'élève. On ne peut donc expliquer ces fluctuations parallèles que par la sécrétion accrue de la calcitonine, à moins que l'on ne fasse intervenir une sensibilité particulière du récepteur osseux vis-à-vis de l'hormone. Si par ailleurs on envisage la triade métabolique

calcique, à savoir: augmentation du métabolisme osseux, avec anabolisme positif et catabolisme négatif, hypercalciurie, hyperabsorption du calcium au cours de la digestion. Or dans le syndrome d'hypercalcitonie, le premier élément de la triade, augmentation du métabolisme osseux, n'est pas retrouvé dans les cas où il a été recherché: le second élément, hypercalciurie, n'a été retrouvé que dans un peu plus de la moitié des cas; quant au troisième élément, hyperabsorption du calcium au cours de la digestion, il n'est apparu dans la série de MILHAUD que dans un seul cas, qui ne comportait pas de diarrhée: hyperabsorption qui disparaît avec la diarrhée.

On peut donc considérer la thyrocalcitonine comme étant une hormone d'épargne calcique. L'hyperthyrocalcitonémie semble s'opposer à la négativation du bilan calcique, donc de la fuite calcique hors du squelette ce qui évite la déminéralisation de la sénescence.

Pour nous résumer, il existe en cas d'hypercalcitonie provenant d'un cancer médullo-thyroïdien à amyloïde un syndrome biologique particulier, associant :

- des fluctuations quotidiennes importantes de la calcémie et à un degré moindre de la phosphatémie;
- la persistance d'un bilan calcique positif ou équilibré chez le vieillard;
- une hyperabsorption calcique en cours de digestion, déséquilibré qui disparaît lorsque s'institue la diarrhée.

La question se pose enfin de savoir si, lorsqu'on disposera de calcitonine synthétique, celle-ci ne pourra pas

posséder des propriétés et des indications thérapeutiques. La teneur en hormone de la thyroïde humaine est trop faible pour que son extraction permette la préparation de substances à visée thérapeutique, la purification provoquant une grande perte du matériel. Le cancer médullo-thyroïdien à stroma amyloïde, à cellules "C" est par contre assez riche pour que l'hormone ait pu en être isolée à l'état pur, sa composition en acides aminés a été précisée. Mais sa structure diffère sensiblement de celle de la calcitonine porcine: sur 32 acides aminés, 18 occupent chez l'homme une position différente ou présentent des positions moléculaires non semblables. Par contre la séquence des sept premiers acides aminés est très semblable, et l'acide aminé terminal est le même.

Tout n'est donc pas dit en ce qui concerne la calcitonine et les cellules "C" qui la sécrètent, en particulier au sein des cancers médullo-thyroïdiens à stroma amyloïde. Mais déjà les notions acquises permettent des conceptions dogmatiques nouvelles, et aussi des conséquences pratiques non négligeables, puisque le diagnostic de ces tumeurs peut être considérablement hâté sur la notion d'un syndrome d'hypercalcitonie

VI. Conclusions .

I. Un certain nombre d'observations de cancer thyroïdien a permis de dégager une variété histopathologique et biochimique particulière: il s'agit de tumeurs malignes de la médullo-thyroïde, à stroma amyloïde, s'accompagnant parfois d'une diarrhée motrice. Des recherches cytologiques et biochimiques ont alors révélé deux particularités:

- la sécrétion d'une hormone thyroïdienne à propriétés hypocalcémiantes et dans une moindre mesure hypophosphatémiantes: la thyrocalcitonine;
- le siège de cette sécrétion, les cellules "C" identifiables au sein du stroma amyloïde des médullomes malins de la thyroïde;

ces deux éléments ont été rendus responsables d'un syndrome dit d'hypercalcitonie, déterminé par une sécrétion anormalement abondante de thyrocalcitonine.

II. Les particularités biochimiques et physiologiques de la calcitonine dans les conditions normales et en pathologie thyroïdienne, adénomes à cellules "C", et surtout cancers médullaires, ont pu être précisées, de même que ces cellules "C" elles aussi présentes normalement dans la glande.

Il devenait donc nécessaire de mieux comprendre à partir de quel moment la calcitonine devenait pathogène. Le dosage de l'activité hypocalcémiante de tissu thyroïdien tumoral a permis de constater que si le carcinome papillaire était dépourvu de toute action hypocalcémiante ou hypophosphatémiante, par contre dans le cancer médullaire cette action est de 100 à 600 fois plus élevée que celle de la thyroïde normale.

III. Ces activités hypocalcémiantes-hypophosphatémiantes traduisant une sécrétion excessive de calcitonine se retrouvent dans les métastases ganglionnaires et osseuses des médullocancers thyroïdiens, dans l'urine et le sang des malades porteurs de ces tumeurs. La responsabilité en est démontrée par le retour à la normale de ces constantes après exérèse totale ou destruction par cobalt de la lésion, leur altération lors de la constitution de métastases.

IV. On est donc autorisé à parler d'un syndrome d'hypercalcitonie chez les porteurs de cancer médullaire à stroma améyloïde de la thyroïde, dont le diagnostic peut être ainsi précisé ou hâté. Ni dans les autres formes de tumeurs thyroïdiennes, ni dans l'hyperparathyroïdisme, on ne trouve ces particularités biochimiques. Il n'est pas exclu de penser que dans un proche avenir, une thyrocalcitonine de synthèse ne trouve des applications thérapeutiques intéressantes.



VII. Bibliographie .

- AMOUROUX J. Carcinome médullaire de la thyroïde. Etude optique et ultrastructurale d'un cas
 BERNIER J.J. Soc.Anat.Paris 6 mars 1969
 RAMBAUD J.Cl.
 KALIFAT S.R.
 BOGNEL C.
- BAGHDIA NTZ A. Extraction and purification of calcitonine
 FOSTER G.V. Nature 1964 203 p.1027
 EDWARDS A.
 MacINTYRE I.
- BAGHDIA NTZ A. A propos du facteur hypocalcémiant de la thyroïde (calcitonine)
 BLANQUET P. C.R.Acad.Sciences 9 aout 1965
 CROIZET M.
 et collab.
- BERNIER J.J. Diarrhée motrice par cancer médullo-thyroïdien
 BOUVRY M. Nouvelle entité anatomoclinique
 CATTAN D. Presse Méd. 11 mars 1967 75 p.593-594
 PROST A.
- BESKID M. Les adénomes thyroïdiens à cellules C. Etude histochimique et biochimique
 LORENC R. Presse Méd. 6 nov 1971 79 p.2113-2116
 ROSCISZEWSKA A. Journ.of Path.1971 103 p.1-4
- BRAUNSTEIN H. "C" cells in man
 STEPHENS CH.L. Arch.of Pathol.1968 86 p.659-666
- BUSSOLATI G. Immunofluorescent localization of calcitonin in the "C" cells of pig and dog thyroid
 PEARSE A.G.E. Journ.Endocrinol.1967 37 p.205-209
- COOPER C.W.ⁱ An improved method for the biological assay of thyrocalcitonin
 Endocrinology 1967 81 p.610-616
- COPP D.H. Evidence for calcitonin, a new hormone from the parathyroid that lowers blood calcium
 CAMERON E.C. Endocrinology 1962 70 p.638
 et collab.

- CUNLIFFE W.J. A calcitonin secreting thyroid carcinoma
Lancet 1968 I p.63-66
- DEBRAY CH. Cancers thyroïdiens médullaires et diarrhée
LEYMARIOS J. motrice
TOURNEUR R. Ann.Méd.Int.1969 120 p.738-784
CHAROT J.
- GAJDOS A. Thyrocalcitonine, principe hypocalcémiant et
hypophosphatémiant du corps thyroïde
Presse Méd. 17 avril 1965 73 p.1145
Rôle des glandes thyroïde et parathyroïdes
dans l'hypercalcémie. Le facteur libérant la
thyrocalcitonine
Presse Méd. 11 déc 1965 73 p.3103
Thyrocalcitonine dans le traitement de l'hyper
calcémie idiopathique
Presse Méd. 21 janv 1967 75 p.128
- GITTES R.F. Hypercalcémie et thyrocalcitonine
IRVIN G.L. Science 1965 148 p.1737
- HAZARD J.B. Medullary (solid) carcinoma of the thyroid.
HAWK W.A. A clinicopathologic entity
CRILE G.jr Journ.Clin.Endocrin.1959 19 p.152-161
- HIRSCH P.F. Rôle des glandes thyroïdienne et parathyroï
VOELKEL- diennes dans l'hypercalcémie. Le facteur libé
MUNSON rant la thyrocalcitonine
Science 1964 146 p.412-425
- KLOTZ H.P. Les hypercalcémies d'origine thérapeutique che
THOMOPOULOS les thyroparathyroïdectomisés. Rôle éventuel
RICHARD d'un déficit en calcitonine
Soc.Endocrinol. 2 déc 1965
- LIEVRE J.A. Cancer thyroïdien à stroma amyloïde, métastase
MILHAUD G. condensantes multiples du squelette, hypersé
TUBIANA M. crétion de thyrocalcitonine
GERARD MARCHANT G. Bull.Mém.Soc.Méd.Hôp.Paris 10 mai 1968
- MARTIN T.J. The mode of action of thyrocalcitonine
ROBINSON C.J. Lancet 1966 I p.900
MacINTYRE I.
- MELVIN K.E.W. The syndrome of excessive thyrocalcitonin pro
TAJHJIAN A.H. jr duced by medullary carcinoma of the thyroid
Proc.Nat.Acad.Sc.1968 59 p.1216-1222
- MEYER J.S. Granules and thyrocalcitonin-like activity in
ABDEL BARI W. medullary carcinoma of the thyroid gland
New Engl.Journ.Med.1968 278 p.523-529

- MILHAUD G. Etude du mécanisme de l'action hypocalcémisante de la thyrocalcitonine
C.R.Acad.Sc.Paris 261 24 mai 1965 p.813
Existence et activité de la thyrocalcitonine chez l'homme
ibid. 15 nov 1965 p.4513-4515
ibid. 7 déc 1966
- MILHAUD G. La thyrocalcitonine
Presse Méd. 14 janv 1967 75 p.71-74
- MILHAUD G. Synergie et antagonisme de la thyroxine, de la parathormone et de la thyrocalcitonine sur la calcémie et la phosphatémie
C.R.Acad.Sciences 23 janv 1967
- MILHAUD G. Epithélioma de la thyroïde sécrétant de la thyrocalcitonine
TUBIANA M. & collab. C.R.Acad.Sc.29 janv 1968 266 p.608-610
- MILHAUD G. Données récentes sur la thyrocalcitonine
Ann.Endocrinol.1^o fév 1968
C.R.Acad.Sc.28 fév 1968
Surcharge en calcium, thyrocalcitonine et catabolisme osseux
ibid. 11 mars 1968
- MILHAUD G. Le cancer médullaire de la thyroïde et le syndrome d'hyperthyrocalcitonine
COUTRIS G. Presse Méd. 27 déc 1969 77 p.2129-2132
TUBIANA M.
- PEARSE A.G.E. 5-hydroxytryptophan uptake by dog thyroid "C" cells and its possible significance in polypeptide hormone production
Nature 1966 211 p.598
- POIRIER J. Les cellules C de l'homme
Presse Méd. 28 janv 1970 78 p.219
- SOLCIA E. The distribution of human C cells and their relationship to osteopetrosis and medullary carcinoma of the thyroid
CAPELLA C. Calcitonin 1969 Proc.II^o Int.Symposium Heinemann
SAMPIETRO R. Londres 1970
- ooo i Cancer médullaire de la thyroïde, diarrhée motrice, thyrocalcitonine
Presse Méd. 29 juin 1968 76 p.1391
- II^o Symposium International sur la calcitonine et les cellules "C"
Londres 21-24 juillet 1969

Table des Matières .

	pages
I. Avant - Propos.....	1
II. Historique.....	4
III. La calcitonine, aspects biochimiques, histo chimiques, physiologiques.....	10
IV. Les cellules "C".....	15
V. Expressions cliniques de l'hypersécrétion de calcitonine.....	21
VI. Conclusions.....	37
VII. Bibliographie.....	39

